

18.11.2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 1 1 月 1 2 日
Date of Application:

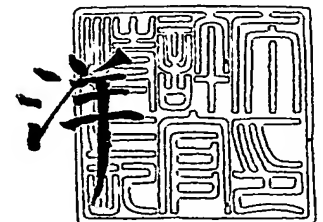
出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 3 8 2 3 8 4
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 3 - 3 8 2 3 8 4]

出 願 人 第 一 製 薬 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

2 0 0 5 年 1 月 6 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 1 1 9 7 5 3

【書類名】 特許願
【整理番号】 P05181511
【あて先】 特許庁長官 殿
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内
 【氏名】 長澤 大史
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内
 【氏名】 佐藤 耕司
【特許出願人】
 【識別番号】 000002831
 【氏名又は名称】 第一製薬株式会社
【代理人】
 【識別番号】 110000084
 【氏名又は名称】 特許業務法人アルガ特許事務所
 【代表者】 中嶋 俊夫
【選任した代理人】
 【識別番号】 100068700
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 有賀 三幸
【選任した代理人】
 【識別番号】 100077562
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 高野 登志雄
【選任した代理人】
 【識別番号】 100096736
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 中嶋 俊夫
【選任した代理人】
 【識別番号】 100089048
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 浅野 康隆
【選任した代理人】
 【識別番号】 100101317
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 的場 ひろみ
【選任した代理人】
 【識別番号】 100117156
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 村田 正樹
【選任した代理人】
 【識別番号】 100111028
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 山本 博人
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 164232
 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】

特許請求の範囲 1

【物件名】

明細書 1

【物件名】

要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

2-プロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジンを金属シアニドと反応させることにより、2-シアノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩を得、当該化合物を加水分解することを特徴とする、5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸又はその塩の製造方法。

【請求項 2】

2-プロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジンを金属シアニドと反応させることを特徴とする、2-シアノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩の製造方法。

【請求項 3】

2-シアノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩を加水分解することを特徴とする、5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸又はその塩の製造方法。

【請求項 4】

金属シアニドが、シアン化ナトリウム及びシアン化銅の混合物である請求項 1 又は 2 記載の製造方法。

【請求項 5】

加水分解が、アルカリ金属水酸化物の水溶液で処理するものである請求項 1 又は 3 記載の製造方法。

【請求項 6】

アルカリ金属水酸化物が、水酸化リチウムである請求項 5 記載の製造方法。

【請求項 7】

2-シアノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジンと酸性化合物とからなる塩。

【請求項 8】

5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸と酸性化合物とからなる塩。

【請求項 9】

酸性化合物が塩酸である請求項 7 又は 8 記載の塩。

【書類名】明細書

【発明の名称】チアゾール誘導体の製造法

【技術分野】

【0001】

本発明は、活性化血液凝固第X因子の阻害作用を示し、血栓性疾患の予防・治療薬として有用な化合物の中間体の製造法に関する。

【背景技術】

【0002】

5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸（以下、「化合物 (III)」とする。）は、活性化血液凝固第X因子 (FXa) の阻害作用を示し、血栓性疾患の予防・治療薬として有用な化合物の製造中間体として重要な化合物である（例えば、特許文献1及び2参照）。

【0003】

化合物 (III) の製造方法としては、2-プロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン（以下、「化合物 (I)」とする。）にn-ブチルリチウム及び炭酸ガスを反応させる方法が知られている（例えば、特許文献2参照）。

【0004】

しかし、n-ブチルリチウムは、易発火性を有しかつ高価であり、しかも上記の方法は、高度の無水状態を保持し、-78～-30℃の超低温に対応可能な製造設備を必要とするため、工業的な製造方法としては不利であった。また、リチウム塩として単離される化合物 (III) は、非常に吸湿性が高く、取り扱いが困難であり、更に安定性を欠くため保存にも問題があった。

【0005】

【特許文献1】国際公開第01/62763号パンフレット

【特許文献2】国際公開第01/74774号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の目的は、易発火性のn-ブチルリチウムの使用と特殊な設備を要する超低温の反応条件を回避し、化合物 (III) を安価に得る工業的製造方法を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、化合物 (I) のシアノ化により得られる化合物 (II) を加水分解することにより、効率よく化合物 (III) を得ることができるを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、2-プロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジンを金属シアニドと反応させることにより、2-シアノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩を得、当該化合物を加水分解することの特徴とする、5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸又はその塩の製造方法を提供する。

【0008】

本発明はまた、2-プロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジンを金属シアニドと反応させることを特徴とする、2-シアノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩の製造方法を提供する。

【0009】

本発明は更に、2-シアノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩を加水分解することの特徴とする、5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸又はその塩の製造方法を提供する。

【0010】

本発明は更にまた、2-シアノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリ

ジンと酸性化合物とからなる塩、及び5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸と酸性化合物とからなる塩を提供する。

【発明の効果】

【0011】

本発明の製造方法により、易発火性のn-ブチルリチウムを使用せず、また特殊な設備を要する超低温の反応条件を用いることなく、化合物 (III) を安価にかつ簡便に製造することができ、本発明の製造方法は工業的に有用である。

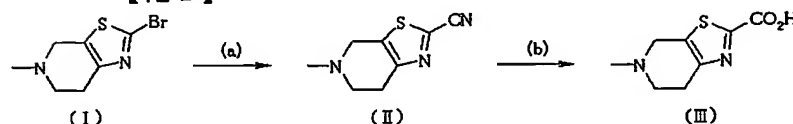
【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

本発明の製造法を下記式に示し、各工程について説明する。

【0013】

【化1】

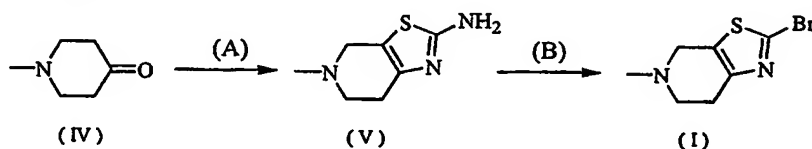


【0014】

本発明の製造方法の原料である化合物 (I) は、例えば以下の方法によって製造することができる。

【0015】

【化2】



【0016】

工程 (A)：1-メチル-4-ピペリドン (IV) を下記の溶媒に溶解し、触媒量の2級アミン存在下、硫黄粉末及びシアナミドと反応させることにより、化合物 (V) を得ることができる。化合物 (IV) は、例えば、4-ピペリドンを経常法によりメチル化することによって製造することができる。

【0017】

シアナミドは、化合物 (IV) 1モルに対して、1~2当量、好ましくは1当量使用する。硫黄粉末は、化合物 (IV) 1モルに対して、1~2当量、好ましくは1当量使用する。2級アミンとしては、格別限定されず、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン等が挙げられるが、好ましくはピロリジンである。2級アミンは、触媒量を添加すればよく、添加量は化合物 (IV) 1モルに対して、0.01~1.2当量、好ましくは0.1~0.5当量、より好ましくは0.1当量である。

【0018】

溶媒としては、反応に不活性であれば特に限定されず、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、酢酸アルキルエステルなどを用いることができる。これらの溶媒のうち、アルコール系溶媒が好ましく、2-プロパノールがより好ましい。

【0019】

反応温度は、使用する溶媒により異なるが、通常0℃~溶媒の沸点の範囲、好ましくは45℃~溶媒の沸点の範囲である。反応は、約1~24時間、好ましくは約2~5時間にわたり実質的に完了するまで行う。

【0020】

化合物 (V) は、反応液から直接ろ過により結晶として単離することができるが、反応

液に酸性化合物を加えることにより、塩として単離することもできる。「酸性化合物」とは、そのままで又はその水溶液が酸性を示す化合物を意味する。酸性化合物としては、シユウ酸、酢酸、安息香酸、p-ニトロ安息香酸、リンゴ酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸等の有機カルボン酸；p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機スルホン酸；塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸などを用いることができる。これらの酸性化合物のうち、臭化水素酸が好ましい。

【0021】

工程 (B)：化合物 (V) を臭化水素酸存在下、アルカリ金属の亜硝酸塩と反応させることにより、化合物 (I) を得ることができる。

【0022】

アルカリ金属の亜硝酸塩としては、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム、亜硝酸リチウム等を用いることができるが、好ましくは亜硝酸ナトリウムである。アルカリ金属の亜硝酸塩化合物は、化合物 (V) 1モルに対して、1~3当量、好ましくは1.5当量使用する。

【0023】

反応は、-20~100℃、好ましくは-5~15℃の温度範囲で、約1~36時間、好ましくは3~24時間にわたり実質的に完了するまで行う。

【0024】

化合物 (I) は、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属水酸化物又はカルシウム、バリウム等のアルカリ土類金属水酸化物、好ましくは水酸化ナトリウムの水溶液を加えてアルカリ性（約pH 12~13）にした後、適当な溶媒で抽出し、減圧下濃縮することで単離することができる。

【0025】

溶媒としては、特に限定されず、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル tert-ブチルエーテル等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒；酢酸エチルエステル、酢酸イソプロピルエステル等の酢酸アルキルエステル系溶媒などが挙げられ、これらのうちで、芳香族炭化水素系溶媒が好ましく、トルエンがより好ましい。

【0026】

更に、化合物 (I) は、適当な溶媒中に溶解して酸性化合物で処理することにより、その塩として単離することができる。酸性化合物としては、前記記載のものが挙げられるが、これらのうち、p-トルエンスルホン酸が好ましい。

【0027】

溶媒としては、特に限定されず、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒；アセトニトリル、酢酸アルキルエステルなどを用いることができる。これらのうち、アルコール系溶媒が好ましく、メタノールがより好ましい。

【0028】

工程 (a)：化合物 (I) を下記溶媒中、金属シアニドと反応させることにより、2-シアノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン化合物（以下、「化合物 (II)」とする。）を得ることができる。

【0029】

金属シアニドとしては、シアニ化ナトリウム、シアニ化カリウム、シアニ化リチウム、シアニ化銅、シアニ化亜鉛等が挙げられる。これらのうち2種類以上を混合して用いることもでき、シアニ化ナトリウムとシアニ化銅とを混合して使用するのが好ましい。金属シアニドは、化合物 (I) 1モルに対して、1~3当量、好ましくは1.5当量使用する。

【0030】

溶媒としては、反応に不活性であれば特に限定されず、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジメチルスルホキシドなどを用いることができる。これらのうち、好ましくはN,N-ジ

メチルアセトアミドである。

【0031】

反応温度は、0~200℃の範囲で、好ましくは140~160℃である。反応は、約8~48時間、好ましくは13~20時間にわたり実質的に完了するまで行う。

【0032】

化合物 (II) は、炭酸水素ナトリウム水溶液等を加えた後、適当な溶媒で抽出し、減圧下濃縮することにより単離することができる。

【0033】

溶媒としては、特に限定されず、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル tert-ブチルエーテル等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒；酢酸エチルエステル、酢酸イソプロピルエステル等の酢酸アルキルエステル系溶媒などを用いることができる。これらのうち、好ましくは芳香族炭化水素系溶媒であり、より好ましくはトルエンである。

【0034】

また、化合物 (II) は、酸性化合物の塩として単離することができる。酸性化合物としては、前記記載のものが挙げられ、これらの酸性化合物のうち、好ましくは塩酸である。

【0035】

工程 (b)：化合物 (II) を加水分解して化合物 (III) を得ることができる。

加水分解は、化合物 (II) を適当な溶媒に溶解して、アルカリ金属水酸化物の水溶液で処理することにより実施することができる。アルカリ金属水酸化物としては、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム等が挙げられ、好ましくは水酸化リチウムである。溶媒としては、エタノール、メタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、アセトン、アセトニトリルなどを用いることができ、好ましくはエタノールである。

【0036】

反応温度は、0℃~溶媒の沸点の範囲、好ましくは40~70℃である。反応は、約1~24時間、好ましくは5~10時間にわたり実質的に完了するまで行う。

【0037】

化合物 (III) は、上記の反応液に酸性化合物を加えることにより、その塩として単離することができる。酸性化合物としては、前記記載のものが挙げられ、これらのうち、塩酸が好ましい。

【実施例】

【0038】

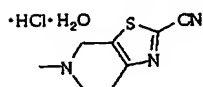
以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0039】

製造例 1：2-シアノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン・塩酸塩一水和物

【0040】

【化3】



【0041】

シアン化銅 (2.88g) とシアン化ナトリウム (1.58g) にN,N-ジメチルアセトアミド (25 mL) を加えた後、150℃に加熱して溶解し無色透明の溶液を得た。この溶液に、2-プロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン (5.00g) を加え、150℃で18時間攪拌した。反応液を室温に放冷後、トルエン及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。不溶物をろ別した後、トルエン層と水層を分液し、更に水層をトルエンで2回再抽出した。併せたトルエン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ別した後、ろ液を減圧下濃縮した。濃縮残渣をエタノール (35mL) に溶解後、1規定塩酸エタノール溶液 (

25mL) を室温下滴下して塩酸塩とした。0℃で1時間攪拌後、析出した結晶をろ過し、エタノール (20mL) で洗浄した。湿体を室温下減圧乾燥し、標題化合物 (3.05g) を得た。

【0042】

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ ppm: 4.72 (br, 2H), 3.77 (br, 2H), 3.36-3.29 (t, 2H, $J=6.2\text{Hz}$), 3.13 (s, 3H)

MS (FAB) m/z : 180 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{OS}$ として、

理論値: C, 41.11; H, 5.18; Cl, 15.17; N, 17.98; S, 13.72

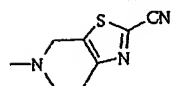
実測値: C, 41.22; H, 4.99; Cl, 15.26; N, 17.95; S, 13.69

【0043】

製造例 2: 2-シアノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン

【0044】

【化4】



【0045】

2-シアノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン・塩酸塩一水和物 (500.30mg) に炭酸水素ナトリウム (272.33mg) の水 (5mL) 溶液を室温で加えて溶解後、トルエン (10mL×3) で3回抽出した。併せたトルエン層を無水硫酸ナトリウム (2.00g) で乾燥後、不溶物をろ過して除去した。ろ液を減圧下40℃で濃縮し、標題化合物 (384.28mg) を得た。

【0046】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 3.76-3.73 (t, 2H, $J=1.5\text{Hz}$), 3.03-2.98 (dt, 2H, $J=1.5, 5.9\text{Hz}$), 2.89-2.84 (t, 2H, $J=5.9\text{Hz}$), 2.52 (s, 3H)

MS (FAB) m/z : 180 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

元素分析: $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{S}$ として、

理論値: C, 53.61; H, 5.06; N, 23.44; S, 17.89

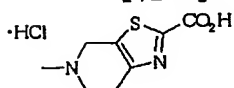
実測値: C, 53.40; H, 5.08; N, 23.41; S, 17.89

【0047】

製造例 3: 5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸・塩酸塩

【0048】

【化5】



【0049】

2-シアノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン・塩酸塩一水和物 (500.61mg) に室温下エタノール (5mL) と4規定水酸化リチウム水溶液 (1.34mL) を加えた後、50℃で7時間攪拌した。反応液を氷水で冷却した後、1規定塩酸エタノール溶液 (7.5mL) を加え塩酸塩化し、さらに同温で1時間30分攪拌した。析出した結晶をろ過し、エタノール (2mL) で洗浄した。湿体を室温下減圧乾燥し、標題化合物 (466.98mg) を得た。

【0050】

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ ppm: 4.82-4.88 (d, 1H, $J=16.0\text{Hz}$), 4.51-4.57 (d, 1H, $J=16.0\text{Hz}$), 3.88-3.96 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.22-3.33 (m, 2H), 3.15 (s, 3H)

MS (EI) m/z : 198 (M)⁺

元素分析: $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ として、

理論値: C, 40.94; H, 4.72; Cl, 15.11; N, 11.94; S, 13.66

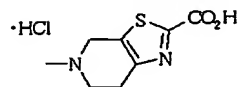
実測値: C, 40.50; H, 4.66; Cl, 15.31; N, 11.97; S, 13.68

【0051】

製造例 4: 5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸・塩酸塩

【0052】

【化6】



【0053】

2-シアノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン (199.30mg) に室温下エタノール (2mL) と4規定水酸化リチウム水溶液 (0.42mL) を加えた後、50℃で10時間攪拌した。反応液を氷水で冷却した後、1規定塩酸エタノール溶液 (2.8mL) を加え塩酸塩化した。析出した結晶をろ過し、エタノール (1 mL) で洗浄した。湿体を室温下減圧乾燥し、標題化合物 (215.37mg) を得た。

【0054】

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ ppm: 4.82-4.88 (d, 1H, $J=16.0\text{Hz}$), 4.51-4.57 (d, 1H, $J=16.0\text{Hz}$), 3.88-3.96 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.22-3.33 (m, 2H), 3.15 (s, 3H)

MS (EI) m/z : 198 (M) $^+$

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 易発火性のn-ブチルリチウムの使用と特殊な設備を要する超低温の反応条件を回避し、5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸又はその塩の安価な工業的製造方法を提供すること。

【解決手段】 2-プロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジンを金属シアニドと反応させることにより、2-シアノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩を得、当該化合物を加水分解することを特徴とする、5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸又はその塩の製造方法。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 3 8 2 3 8 4
受付番号	5 0 3 0 1 8 6 9 9 3 8
書類名	特許願
担当官	第三担当上席 0 0 9 2
作成日	平成 1 5 年 1 1 月 1 3 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成15年11月12日

特願 2 0 0 3 - 3 8 2 3 8 4

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 2 8 3 1]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 2 8 日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都中央区日本橋 3 丁目 1 4 番 1 0 号
氏 名	第一製薬株式会社

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/016874

International filing date: 12 November 2004 (12.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2003-382384
Filing date: 12 November 2003 (12.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 20 January 2005 (20.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse